



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/57 // (A61K 31/57, 31:565)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 98/15279</b> <b>(43) Date de publication internationale: 16 avril 1998 (16.04.98)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR97/01792 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 8 octobre 1997 (08.10.97) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 96/12239 8 octobre 1996 (08.10.96) <b>FR</b> <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LAB-ORATOIRE THERAMEX [MC/MC]; 6, avenue du Prince-Héréditaire-Albert, MC-98000 Monaco (MC). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> LANQUETIN, Michel [FR/FR]; Chemin Soanes, Quartier de l'Adrech, Laghet, F-06340 La Trinité (FR). PARIS, Jacques [FR/FR]; Le Clos de Cimiez, Bâtiment E - Porte 1, 31, avenue Cap de Croix, F-06100 Nice (FR). THOMAS, Jean-Louis [FR/FR]; 16, rue Gabriel Peri, F-94220 Charenton le Pont (FR). <b>(74) Mandataire:</b> BURTIN, Jean-François; Cabinet Gefib, 85, rue Anatole France, F-92300 Levallois Perret (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, BR, CA, CN, CU, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MG, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SK, TR, US, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title: HORMONAL COMPOSITION CONSISTING OF AN OESTROGEN COMPOUND AND OF A PROGESTATIONAL COMPOUND</b>		
<b>(54) Titre: COMPOSITION HORMONALE CONSTITUEE D'UN COMPOSE ESTROGENE ET D'UN COMPOSE PROGESTATIF</b>		
<b>(57) Abstract</b>		
<p>The invention concerns the field of chemical therapy and more particularly the field of pharmaceutical hormonal technique. More precisely it concerns novel pharmaceutical hormonal compositions characterised in that they are formed by an oestroprogestational combination consisting of an oestrogen compound and a progestational compound, associated or mixed with one or several non-toxic, inert and pharmaceutically acceptable excipients, for oral administration. The invention also concerns the use of the oestroprogestational mixture in which the oestrogenic constituent and the progestational constituent are administered in combination. The combined association can be prescribed continuously or intermittently, for producing a composition for treating oestrogenic deficiencies, preventing osteoporosis and cardiovascular diseases in the menopausal woman, or still for blocking ovulation in a woman during the period of ovarian activity. The invention also concerns a method for preparing these novel pharmaceutical oestroprogestational compositions.</p>		
<b>(57) Abrégé</b>		
<p>La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine de la technique pharmaceutique hormonale. Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques hormonales caractérisées en ce qu'elles sont formées d'une association estroprogestative constituée d'un composé estrogène et d'un composé progestatif, en association ou en mélange avec un ou plusieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutiquement acceptables, destinées à l'administration par voie orale. La présente invention concerne aussi l'utilisation du mélange estroprogestatif dans lequel le composant estrogénique et le composant progestatif sont administrés de façon combinée. L'association combinée peut être prescrite de façon continue ou intermittente, en vue de la réalisation d'une composition destinée à traiter les carences estrogéniques, à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires chez la femme ménopausée, ou encore à bloquer l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne. L'invention a encore pour objet un procédé de préparation de ces nouvelles compositions pharmaceutiques estroprogestatives.</p>		

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Belarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPOSITION HORMONALE CONSTITUEE D'UN COMPOSE  
ESTROGENE ET D'UN COMPOSE PROGESTATIF

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus  
5 particulièrement au domaine de la technique pharmaceutique hormonale.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques  
formées d'une association estroprogestative en vue de la correction des carences  
estrogéniques dans les ménopauses naturelles ou artificielles ou afin de bloquer  
10 l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne.

Elle a en particulier pour objet une association estroprogestative, caractérisée en  
ce qu'elle est constituée par des unités de dosage renfermant la combinaison d'un  
progestatif et d'un estrogène, les deux composants étant présents simultanément  
15 dans chaque prise médicamenteuse.

Cette association est destinée à être administrée par voie orale.

Comme on le sait, l'espérance de vie de la femme est passée en moins d'un siècle  
20 de 50 à 80 ans, tandis que l'âge moyen de survenue de la ménopause est resté  
inchangé. Ainsi, les femmes passent le tiers de leur vie en état de carence  
estrogénique ce qui est à l'origine de l'augmentation du risque d'ostéoporose et de  
maladies cardio-vasculaires.

Le traitement substitutif séquentiel de la ménopause guérit la symptomatologie  
25 climatérique et prévient l'ostéoporose et la survenue des maladies  
cardiovasculaires. Il crée des cycles artificiels qui sont suivis par une hémorragie  
de privation. Ce schéma thérapeutique convient tout particulièrement aux femmes  
dont la ménopause est récente mais il n'est pas toujours bien accepté à long terme,  
ce qui explique en partie la médiocre observance du traitement (DRAPIER FAURE  
30 E.; Gynécologie, 1992, 43: 271-280 ).

Pour pallier cet inconvénient, on a mis au point des associations combinées où les  
deux composants sont pris simultanément, le progestatif ayant pour effet de

s'opposer en permanence à l'action proliférative de l'estrogène sur l'endomètre, en créant une atrophie de l'endomètre et par voie de conséquence, l'absence d'hémorragie de privation (HARGROVE J.T., MAXSON W.S., WENTZ A.C., BURNETT L.S, Obstet Gynecol, 1989, 73 : 606-612 ).

5

Ce schéma « sans règles » convient plus particulièrement aux femmes dont la ménopause est déjà ancienne. Il peut être prescrit en relais des associations séquentielles afin d'améliorer l'observance au long cours du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

10

La dose de progestatif à utiliser dans un traitement substitutif combiné est en général déduite de celle qui est habituellement prescrite dans les schémas séquentiels. Dans ces derniers la dose choisie est celle qui donne à long terme moins de 1 % d'hyperplasie endométriale lorsque le progestatif est administré en discontinu, plus de 10 jours par cycle, chez les femmes ménopausées sous

15 estrogénothérapie substitutive (WHITEHEAD et coll., J. Reprod. Med, 1982, 27 : 539-548, PATERSON et coll., Br Med J, 1980, 22 March : 822-824).

Dans le traitement combiné, ces mêmes progestatifs ont été utilisés à la moitié de

20 la dose jugée efficace lors d'un traitement séquentiel : c'est l'exemple de la progestérone micronisée, de la didrogestérone (FOX H., BAAK J., VAN DE WEIJER P., AL-AZZAWI E., PATERSON M., JOHNSON A., MICHELL G., BARLOW D., FRANCIS R., 7 th International Congress on the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 119) et de l'acétate de médroxyprogestérone

25 (BOCANERA R., BEN J., COFONE M., GUINLE I., MAILAND D., SOSA M., POUDES G., ROBERTI A., BISO T., EZPELETA D., PUCHE R., TOZZINI R., 7 th International Congress of the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 40) qui ont été utilisées respectivement à la posologie de 100, 10 et 5 mg/jour, avec des résultats encourageants sur le plan clinique et endométrial.

30 Parmi les progestatifs, l'acétate de nomégestrol est apparu comme un de ceux les plus efficaces. L'acétate de nomégestrol est un progestatif non androgénique dérivé de la 19-nor progestérone, son utilisation en administration séquentielle lors de la ménopause à la dose de 5 mg/jour, 12 jours par cycle, en association avec

différents types d'estrogènes, permet de prévenir l'hyperplasie endométriale comme l'a montré une étude multicentrique sur 150 femmes durant 1 an (THOMAS J.L, BERNARD A.M., DENIS C, 7<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 372 )

5

L'absence d'hyperplasie a été confirmée dans une étude où l'acétate de nomégestrol a été administré à la même dose, 14 jours par cycle, chez des femmes traitées par l'estradiol percutané (BERNARD A.M. et al. Comparative évaluation of two percutaneous estradiol gels in combination with nomegestrol acetate in hormone replacement therapy. XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics, FIGO, Montréal, 24-30 September 1994).

Le traitement combiné est le plus souvent utilisé de façon continue, c'est-à-dire sans interruption. Certains sont cependant partisans de l'utiliser de façon intermittente, par exemple 25 jours par mois (BIRKAUSER M et al ; Substitution hormonale : une indication bien posée et des schémas de traitement individuels sont déterminants pour le succès du traitement, Méd et Hyg, 1995, 53 : 1770-1773). L'interruption thérapeutique a pour but de lever l'inhibition exercée par le progestatif sur la synthèse des récepteurs de l'estradiol et de la progestérone et d'éviter ainsi la baisse de réceptivité des tissus hormono-dépendants.

Le progestatif utilisé selon la présente invention est l'acétate de nomégestrol qui est actif par voie orale.

L'estrogène utilisé est l'estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins se présentant selon une formulation active par voie orale, et notamment le valérate d'estradiol.

L'acétate de nomégestrol et l'estradiol libre ou estérifié, ou les estrogènes conjugués équins sont administrés sous une des formes permettant l'administration par voie orale : gélules, capsules, pilules, sachets de poudre, comprimés, comprimés enrobés, dragées etc...

La présente invention est caractérisée par le fait qu'elle constitue une nouvelle association estroprogestative, active par voie orale, administrée d'une manière

combinée. La présente invention a également pour objet son utilisation dans la correction des carences estrogéniques, dans la prévention de l'ostéoporose et des maladies cardio-vasculaires chez la femme ménopausée, ou dans le blocage de l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne.

5

Les compositions selon l'invention, à base d'acétate de nomégestrol et d'estradiol libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins sont administrés de façon continue ou intermittente, de 21 à 25 jours par mois.

- 10 Selon un mode d'exécution particulier de l'invention, les compositions contiennent une quantité d'acétate de nomégestrol s'échelonnant de 1,5 à 3,75 mg et une quantité d'estradiol libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins s'échelonnant de 0,5 à 3 mg. De préférence, les formulations optimales contiennent 2,5 mg d'acétate de nomégestrol associé à : soit 1,5 mg d'estradiol libre ou 2 mg
- 15 d'ester d'estradiol ou 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins, par prise journalière.

- Ce mode d'administration combiné peut avoir plusieurs indications thérapeutiques. Chez les femmes ménopausées, la combinaison estroprogestative est destinée à
- 20 compenser les troubles fonctionnels entraînés par l'hypoestrogénie de la ménopause, tout en maintenant une atrophie de l'endomètre et en évitant chez une majorité d'entre elles l'apparition d'hémorragie de privation.

- Chez les femmes en période d'activité ovarienne, jeunes ou dans les années
- 25 précédant la ménopause, l'administration cyclique de la combinaison hormonale est capable d'inhiber l'ovulation et d'exercer un effet contraceptif dans la mesure où il a été prouvé que l'acétate de nomégestrol était capable d'inhiber le pic ovulatoire de LH et de FSH, à partir de 1,25 mg/jour (BAZIN B. et al, Effect of nomegestrol acetate, a new 19-norprogesterone derivative on pituitary ovarian function in
- 30 women. Br. J. Obstet. Gynaecol, 1987, 94 : 1199-1204). Lorsque la combinaison hormonale est donnée dans un but contraceptif, l'acétate de nomégestrol a pour but de bloquer l'ovulation et la composante estrogénique de compenser l'hypoestrogénie et d'assurer un meilleur contrôle du cycle.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention des nouvelles compositions pharmaceutiques.

Le procédé d'obtention selon l'invention consiste à mélanger les principes actifs :  
acétate de nomégestrol et estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués  
5 équins avec un ou des excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les excipients on pourra citer les agents liants et solubilisants, les agents de compression, les agents de désintégration et les agents de glissement.

10 On peut soumettre ce mélange à une compression directe ou en plusieurs étapes pour former des comprimés que l'on peut protéger en surface, si désiré par pelliculage, laquage ou enrobage. La production de comprimés par compression directe permet de réduire au maximum la proportion d'agents de dilution, d'agents liants, d'agents de désintégration et d'agents de glissement.

15 La production de gélules pourra se faire en mélangeant les principes actifs à un diluant inerte et un agent de glissement.

Les comprimés renferment, en particulier, des agents de dilution de la masse comme le lactose, le sorbitol pour compression directe, commercialisé sous la dénomination NEOSORB 60, le Palatinite qui est la marque déposée pour désigner  
20 un mélange équimolaire d'isomère de -D-glucopyranosido 1,6-mannitol et de -D-glucopyranosido 1,6-glucitol cristallisé avec deux molécules d'eau, la mannitol, le sorbitol ou le mélange lactose/PVP vendu sous la dénomination Ludipress.

Les agents liants de compression sont en général des celluloses microcristallines comme celles vendues sous la dénomination AVICEL PH 101 ou AVICEL PH 102.

25 La polyvinylpyrrolidone joue également un rôle important et facilite l'agglomération des poudres et la compressibilité de la masse. On utilise à cette fin des polyvinylpyrrolidones de poids moléculaire compris entre 10000 et 30000 comme la Povidone, le Kollidon de grade compris entre 12 et 30.

Le mélange contient également des agents de glissement ou anti-électrostatiques  
30 qui évitent que la poudre ne s'agglomère dans les trémies d'alimentation. On peut citer, à cet égard, les silices colloïdales vendues sous la dénomination AEROSIL 100 ou AEROSIL 200.

Le mélange contient aussi des agents de désintégration qui permettent une désintégration ou un délitement conforme aux normes pharmaceutiques. On pourra citer comme agents de désintégration utiles, les polymères de vinylpyrrolidones réticulées telles que celles vendues sous les dénominations Polyplasdone ou

5 Polyclar AT, les carboxyméthylamidons comme ceux vendus sous les dénominations Amigel ou Explotab, les carboxyméthylcelluloses réticulées ou croscarmelloses comme le composé vendu sous la dénomination AC-DI-SOL.

En outre, la préparation contient des agents de lubrification qui facilitent la compression et l'éjection du comprimé sur les machines à comprimer. On pourra

10 citer comme agents de lubrification, le palmitostéarate de glycérol vendu sous la dénomination Précirrol, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique ou le Talc.

Après compression, les comprimés peuvent être enrobés pour assurer leur conservation ou faciliter leur déglutition.

Les agents d'enrobage sont soit celluloseux comme le phtalate de cellulose

15 (Sepifilm, Pharmacoat), soit polyvinyliques du type Sépifilm ECL, soit saccharosiques comme le sucre pour dragéification du type Sépisperse DR, AS, AP, OU K (colorés).

Les comprimés enrobés ou non, peuvent, en outre, être colorés en surface ou dans la masse, par des colorants végétaux ou synthétiques (par ex. laque au jaune de

20 quinoléine ou E 104).

Les proportions des différents constituants varient selon la nature du comprimé à réaliser.

La teneur en principes actifs peut varier de 1,5 à 3,75 mg pour l'acétate de nomégesterol et de 0,5 à 3 mg pour l'estradiol libre ou estérifié ou pour les

25 estrogènes conjugués équins. Les agents de dilution varient de 20 à 75 % de la masse totale, les agents de glissement de 0,1 à 2 % de la masse totale, les agents liants de compression varient de 2 à 20 %, la polyvinylpyrrolidone de 0,5 à 15 %, les agents de désintégration varient de 2 à 5,5 % pour la polyvinylpyrrolidone réticulée ou pour le carboxyméthylamidon, de 2,0 à 3,0 % pour la croscarméllose.

Les quantités d'agents de lubrification varient en fonction de la nature de l'agent de

30 0,1 à 3,0 %.



Les compositions selon l'invention sont destinées à être administrées une fois par jour. Cependant, en fonction des besoins thérapeutiques, l'administration peut être fragmentée (deux fois par jour) ou bien au contraire, renouvelée (deux comprimés par jour).

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

### **EXEMPLE I**

#### **Comprimés à 4 mg de principes actifs**

- |    |   |                          |         |
|----|---|--------------------------|---------|
| 10 | Principes actifs :                                  | - estradiol              | 1,5 mg  |
|    |   | - acétate de nomégestrol | 2,5 mg  |
|    | Cellulose microcristalline                          |                          | 22,4 mg |
|    | (commercialisée sous la dénomination AVICEL PH 102) |                          |         |
|    | Lactose   |                          | 60 mg   |
| 15 | Polyvinylpyrrolidone                                |                          | 8,4 mg  |
|    | Silice colloïdale                                   |                          | 1,2 mg  |
|    | Palmitostéarate de glycérol                         |                          | 3,6 mg  |
|    | Colorant E.104                                      |                          | 0,4 mg  |
- 20 pour un comprimé terminé au poids moyen de 100 mg.

### **EXEMPLE II**

#### **Etude de la tolérance clinique lors de deux schémas combinés continus d'hormonothérapie substitutive de la ménopause**

- 25 L'étude pilote s'effectue durant 24 semaines sur deux groupes parallèles soumis aux traitements A et C :

#### **Traitement A**

- 30
- Acétate de nomégestrol 2,5 mg/j tous les jours + 17 $\beta$ -estradiol percutané 1,5 mg/j tous les jours.
  - L'acétate de nomégestrol est administré sous forme de comprimés et le 17 $\beta$ -estradiol percutané sous forme de gel.

### Traitement C

- Acétate de nomégestrol 2,5 mg/j tous les jours + valérate d'estradiol 2 mg/j tous les jours.
- Le valérate d'estradiol est administré sous forme de comprimés.

5

L'étude pilote est destinée à évaluer la tolérance clinique endométriale lors de l'utilisation des deux schémas d'hormonothérapie substitutive de la ménopause dit « sans règles », associant d'une façon combinée continue le traitement A ou C. La tolérance clinique endométriale s'évalue à partir de la présence ou non de saignements vaginaux, de leur intensité, de leur fréquence, à partir des données de l'examen échographique endovaginal etc...

10

Un autre but de cette étude est aussi d'apprécier la tolérance clinique générale (poids, tension artérielle, manifestations mammaires), la tolérance biologique (Numérotation Formule Sanguine, glycémie, cholestérol...), ainsi que l'observance du traitement.

15

La sélection des sujets s'effectue en fonction de critères « d'inclusion ». Ces critères sont en rapport :

20

– avec la ménopause :

sont incluses les femmes de plus de 50 ans ayant eu une ménopause naturelle s'exprimant cliniquement par une aménorrhée supérieure à 12 mois et inférieure à 10 ans, les femmes ayant eu une ménopause naturelle confirmée biologiquement par le dosage de FSH (Follicle - stimulating hormone) et d'estradiol (soit FSH plasmatique  $\geq$  à 20 UI/l,  $E_2$  plasmatique  $\leq$  à 0,11 nmol/l).

25

– avec les femmes :

sont incluses les femmes non hystérectomisées, dont l'indice de Quetelet [poids en kg / (taille en m)<sup>2</sup>] est  $\leq$  à 27, ayant eu des cycles réguliers avant la ménopause, n'ayant jamais reçu un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou ayant eu un traitement hormonal substitutif bien toléré cliniquement (absence de saignements anormaux), interrompu depuis plus de 6 semaines, présentant une épaisseur endométriale mesurée par échographie endovaginale  $\leq$  à 5 mm,

30

acceptant l'idée d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause, désireuses d'une hormonothérapie sans règles, justiciables d'une hormonothérapie estroprogestative pendant au moins 6 mois, coopérantes : acceptant de se conformer aux impératifs de l'étude, dont le profil psychique ou intellectuel laisse  
5 supposer une bonne observance du traitement, ayant une mammographie datant de moins d'un an à la date de l'inclusion.

Au début du traitement les patientes subissent une consultation d'inclusion (C<sub>1</sub>) ayant pour but de vérifier le respect des critères d'inclusion, la normalité de  
10 l'échographie endovaginale, de recueillir le consentement de participation de la patiente par écrit.

La consultation intermédiaire (C<sub>2</sub>) a lieu entre la 9<sup>ème</sup> à la 11<sup>ème</sup> semaine du traitement, ayant pour but de vérifier la bonne tolérance clinique endométriale et mammaire du traitement.

15 Enfin, une consultation finale (C<sub>3</sub>) a lieu lors de la 24<sup>ème</sup> semaine du traitement.

Les patientes désirant poursuivre l'essai peuvent recevoir durant 24 semaines supplémentaires le traitement estroprogestatif reçu durant l'essai, selon le même schéma thérapeutique. L'extension d'essai permet ainsi un suivi total de l'essai de  
20 48 semaines.

## **ANALYSE DE L'ETUDE**

### **RESULTATS I**

25

Les tableaux I et II ci-joints, mettent en évidence une différence en terme de résultats d'aménorrhée (c'est-à-dire, aucun saignement de 0 à 24 semaines) et de tolérance mammaire et/ou endométriale en fonction de l'estrogène.

30 **TABLEAU I** : Traitement A

Acétate de nomégestrol + 17 $\beta$ -estradiol percutané

Ancienneté ménopause amén./mois	Présence d'un THS avant	Début de traitement	Durée du traitement semaines	Epaisseur endométriale av/ap en mm	COMMENTAIRES
72	non	17.10.94	24 24 ext	2/2	aménorrhée épaisseur endo à 48 semaines de traitement = 2 mm
82	non	04.11.94	24 extension	3/3	aménorrhée
26	oui bien toléré	09.01.95	24 extension	3/3	aménorrhée
108	non	16.01.95	24 extension	1/4	aménorrhée
48	non	13.02.95	24	3/2	1 épisode de saignements de 42 jours (qq gouttes) entre la 1ère semaine et la 6ème; T et Dmammaires d'intensité minimale de la 1ère à la 22ème semaine (7 jours/semaine) Extension non faite : n'a pas récupéré son kit de traitement à cause des vacances; suit le même traitement hors protocole
24	non	10.03.95	24 extension	2/5	aménorrhée; T et Dmammaires d'intensité peu importante de la 6ème à la 12ème semaine (7 jours/semaine)
55	oui bien toléré	20.03.95	24 extension	4/8	aménorrhée
27	oui bien toléré	08.05.95	24	3/5	aménorrhée Extension non faite : n'a pas récupéré son kit de traitement à temps à cause des vacances; même traitement hors protocole
90	oui bien toléré	10.04.95	24 extension	4/4	aménorrhée
13	oui mal toléré	03.07.95	24 extension	1 en attente	aménorrhée
99	oui bien toléré	24.04.95	24 extension	1/4	aménorrhée
21	oui bien toléré	26.06.95	24 extension	4 en attente	aménorrhée
96	? oui	29.05.95	24 extension	2 en attente	aménorrhée
65	oui bien toléré	10.05.95	24 extension	1/3	aménorrhée; 10 épisodes (4 jours/semaine) de D mammaires d'intensité minimale
13	non	12.06.95	arrêt à 6	3 non fait	saignements continus et légers dès la 5ème semaine jusqu'à l'arrêt du traitement
38	oui bien toléré	10.07.95	24 extension	2 en attente	aménorrhée

T = tension D = douleur EXTENSION = 24 semaines de traitement supplémentaires THS = Traitement hormonal substitutif

**CONCLUSION**

Sur 16 patientes traitées :

- 5
- 1 sortie d'essai, soit 6 %
  - 15 fins d'essai à 24 semaines, soit 94 %
  - 13 extensions de traitement (24 semaines supplémentaires) 81 %

Les deux extensions non faites : dues à des causes indépendantes du traitement, les patientes continuent le même traitement hors protocole.

10

**TABLEAU II : Traitement C**

Acétate de nomégestrol + valérate d'estradiol per os

Ancienneté ménopause amén/mois	Présence d'un THS avant	Début de traitement	Durée du traitement semaines	Epaisseur endométriale av/lap en mm	COMMENTAIRES
12	non	21.11.94	arrêt à 8	4/* *=non mesurée à l'écho de contrôle	aménorrhée, T et D mammaires d'intensité peu importante de la 2ème semaine à la 8ème semaine; ARRET dû à une tension abdomino-pelvienne importante due à l'augmentation de la taille d'un fibrome sous sereux : écho avant traitement = 37 mm; écho à 8 semaines de traitement = 75 mm
46	oui bien toléré	28.11.94	24 extension	3/6	1 épisode de saignements de 31 jours entre la 5ème et la 9ème semaine (qq gouttes)
31	oui bien toléré	28.11.94	arrêt à 10	2 non fait	aménorrhée, ARRET pour insomnies, nervosité et douleurs des membres inférieurs
60	oui bien toléré	30.01.95	24 extension	4/2	aménorrhée, T et D mammaires d'intensité peu importante dès la 2ème semaine de tt jusqu'à la 19ème semaine
121	oui bien toléré	06.02.95	arrêt à 9	3 non fait	1 épisode de saignement de 16 jours d'intensité légère à partir de la 6ème semaine
36	oui bien toléré	06.02.95	24	4*	T mammaires d'intensité minimales de la 2ème semaine à la 8ème semaine; ARRET dû à des maux de tête, à une transpiration nocturne excessive et à une HTA : 17/10
47	oui bien toléré	27.02.95	24 extension	2/2	aménorrhée, 23 épisodes de T mammaires d'intensité importante de 7 jours/semaine; extension impossible car dose d'estrogène diminuée à cause des tensions mammaires
62	non	13.03.95	24 extension	1/4	aménorrhée; 6 épisodes de T et D mammaires d'intensité peu importante (2 jours/semaine)
74	oui bien toléré	20.03.95	24 extension	4/6	aménorrhée
110	oui bien toléré	08.05.95	arrêt à 18	2 non fait	aménorrhée jusqu'à 12 semaines puis 1 épisode de saignements de 41 jours jusqu'à l'arrêt du traitement
16	oui bien toléré	22.05.95	24 extension	1 en attente	aménorrhée
60	oui bien toléré	12.06.95	arrêt à 16	2/3	4 épisodes de saignements d'intensité légère (6 jours/semaine) 5 épisodes de D mammaires d'intensité moyenne (6 jours/semaines); ARRET dû à une mastite et un abcès au sein
11	non	19.06.95	24 extension	2 en attente	1 épisode de saignements 12 jours (qq gouttes)
38	oui bien toléré	03.07.95	arrêt à 4	5 non fait	1 épisode de saignements de 11 jours jusqu'à l'arrêt du traitement d'intensité légère

## **CONCLUSION**

Sur 14 patientes traitées :

- 6 sorties d'essai, soit 43 %
- 5 • 8 fin d'essai à 24 semaines, soit 57 %
- 7 extensions de traitement (24 semaines supplémentaires), soit 50 %

% d'aménorrhée (soit aucun épisode de saignement pendant 24 semaines) = 43 %

## 10 **RESULTATS II**

### **A - OBSERVANCE**

Bien qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes A et C de traitement, on observe avec le traitement A, un plus faible nombre de jours d'oubli  
15 sur l'ensemble des 24 semaines de l'étude.

### **B - TOLERANCE CLINIQUE ENDOMETRIALE**

Le pourcentage d'aménorrhée absolue le plus important est retrouvé dans le groupe A, la différence étant significative dans la phase II (13ème à 24ème  
20 semaine de traitement). Comme cela est décrit dans la littérature, le pourcentage d'aménorrhée augmente avec le temps; ainsi, pour le groupe C, il est de 35,3 % au cours des 12 premières semaines de traitement, et de 46,1 % au cours des 12 dernières.

25

Les tableaux III, IV et V ci-joints, illustrent les résultats obtenus.

### AMENORRHEE

Analyse en intention de traiter

5

**TABLEAU III : Phase I / semaines 1 à 12**

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	%	N	%	N	%	
Aménorrhée							
oui	19	37,2 %	9	50 %	6	35,3 %	0,316
non	32	62,7 %	9	50 %	11	64,7 %	
Spottings							
oui	32	62,7 %	9	50 %	11	64,7 %	0,316
non	19	37,2 %	9	50 %	6	35,3 %	

*Aucune patiente n'a eu de métrorragies au cours de la phase I*

10

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
Durée totale de saignements (Jrs)	51	9,1±2,1 0:70	18	9,1±4,5 0:70	17	8,9±2,7 0:31	0,412
Intensité moyenne	51	0,8±0,1 0:2	18	0,7±0,2 0:2	17	0,9±0,20 0:2,5	0,446
Nbre de semaines de saignement	51	2,1±0,4 0:10	18	1,8±0,7 0:10	17	2,1±0,5 0:7	0,552
Nombre total d'épisodes	51	1,2±0,2 0:6	18	1±0,3 0:4	17	1,2±0,4 0:6	0,434

**TABLEAU IV : Phase II / semaines 13 à 24**

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	%	N	%	N	%	
Aménorrhée							
oui	20	42,5 %	12	66,7 %	6	46,1 %	0,006
non	27	57,4 %	6	33,3 %	7	53,8 %	
Spottings							
oui	27	57,4 %	6	33,3 %	7	53,8 %	0,006
non	20	42,5 %	12	66,7 %	6	46,1 %	

15 *Aucune patiente n'a eu de métrorragies au cours de la phase II*



	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
Durée totale de saignements (Jrs)	47	13,9±3,1 0:75	18	6,2±3,3 0:42	13	18,5±7,7 0:75	0,013
Intensité moyenne	47	0,9±0,1 0:2	18	0,6±0,2 0:2,33	13	1,0±0,3 0:2	0,055
Nbre de semaines de saignement	47	2,9±0,6 0:12	18	1,3±0,6 0:9	13	3,3±1,2 0:11	0,007
Nombre total d'épisodes	47	1,3±0,3 0:7	18	0,6±0,3 0:6	13	1,1±0,5 0:7	0,002

TABLEAU V

Δ % entre C1 et C3	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
S.G.P.T (UI/l)	43	-23,1%±5,2% -88,2%:85,7%	17	-19,0%±3,8% -50%:7,1%	11	-31,2%±13,2% -88,2%:29,4%	0,936
F.S.H	45	-74,1%±4,9% -98,4%:69,2%	18	-72,2%±5,5% -98%:24,8%	12	-78,2%±9,6% -98,4%:22,8%	0,405
Estradiol (pg/ml)	40	432%±68,5% -54%:1640%	15	567%±118,7% -16%:1320%	10	609%±163,6% -54,3%:1640%	0,036

5

S.G.P.T = Sérum Glutamic Pyruvic Transaminase

(ou A.L.A.T. = Alanine Aminotransferase Transaminase)

F.S.H = Follicle-Stimulating Hormone

10

La variation relative du taux d'estradiol est assez importante dans les deux groupes (Δ% = 567% dans le groupe A et 609% dans le groupe C), p = 0,04

15

Le tableau VI illustre une autre étude effectuée. Dans cette autre étude, il est intéressant de noter qu'avec l'acétate de nomégestrol, le pourcentage de patientes en aménorrhée absolue (toutes formes d'estrogénothérapie confondues) est plus important dès le 3ème mois de traitement : 42,5 % contre 33,3 %. Dans l'étude citée ci-dessus, il faut attendre le 12ème mois de traitement pour obtenir ce pourcentage de 42 % de patientes en aménorrhée obtenu ici dès 3 mois, alors que les populations sont comparables en terme d'âge, de poids et d'ancienneté de la ménopause. De plus, il existe dans l'étude précédente, un effet estrogène que l'on

20

ne retrouve pas dans cette autre étude. En revanche, cette étude a mis en évidence un effet dose du progestatif au cours des 9 derniers mois de traitement (moins la dose de progestatif est importante, meilleur est le contrôle du cycle).

- 5 Enfin, il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de corrélation entre l'existence d'une aménorrhée et l'épaisseur endométriale à 6 mois mesurée par échographie endovaginale; cette épaisseur variant de +1,6 mm en moyenne au cours des 6 mois dans les 2 groupes de traitement.

10

**TABLEAU VI**  
**Caractéristiques des patientes**

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
Age	54	54,9±0,6 45:64	19	53,9±0,8 48:60	17	54,9±1,1 45:63	0,321
Ancienneté de l'aménorrhée(mois)	54	56,1±5,0 7:134	19	48,5±7,7 12:108	17	50,7±7,7 11:121	0,309
Poids (kg)	54	60±1,1 42:85	19	61,6±1,2 51:70	17	60,8±2,2 12:76	0,149
Taille (m)	54	1,61±0,01 1,47:1,75	19	1,62±0,01 1,57:1,75	17	1,61±0,02 1,47:1,75	0,449
Indice de Quetelet (kg/m <sup>2</sup> )	54	23,1±0,4 17,1:31,2	19	23,3±0,4 19,7:25,6	17	23,5±0,7 17,5:28,7	0,3182
PAS (mmHg)	54	123,9±1,5 100:140	19	127,9±2,5 110:140	17	121,2±2,5 110:140	0,136
PAD (mmHg)	54	74,6±1,2 60:90	19	76,8±2 60:90	17	73,5±2,3 60:90	0,386

T.H.S	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	%	N	%	N	%	
THS antérieurs							
oui	17	31,5 %	9	47,4 %	14	82,3 %	
non	37	68,5 %	10	52,6 %	8	17,7 %	0,046

THS = Traitement Hormonal Substitutif

- 15 PAS = Pression Artérielle Systolique

PAD = Pression Artérielle Diastolique

## REVENDEICATIONS

1. Nouvelles compositions pharmaceutiques hormonales caractérisées en ce qu'elles sont formées d'une association estroprogestative combinée qui permet d'administrer simultanément un composant estrogénique et un composant progestatif, en association ou en mélange avec un ou plusieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutiquement acceptables, destinée à l'administration par voie orale.
2. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1, dans lesquelles l'estrogène est l'estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins.
3. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lesquelles l'estrogène est un ester d'estradiol, et notamment le valérate d'estradiol.
4. Compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles l'estradiol libre ou estérifié, ou un estrogène conjugué équin, est présent à une dose allant de 0,5 à 3 mg par prise unitaire.
5. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'estradiol libre est présent de préférence à une dose de 1,5 mg par prise unitaire.
6. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'ester d'estradiol est présent de préférence à une dose de 2 mg par prise unitaire.
7. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'estrogène conjugué équin est présent de préférence à une dose de 0,625 mg par prise unitaire.

8. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1, dans lesquelles le progestatif est l'acétate de nomégestrol.
- 5 9. Compositions estroprogestatives selon les revendications 1 et 8, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent à une dose allant de 1,5 à 3,75 mg par prise unitaire.
- 10 10. Composition estroprogestatives selon la revendication 9, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent de préférence à une dose de 2,5 mg par prise unitaire.
- 15 11. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à traiter les carences estrogéniques chez la femme ménopausée.
- 20 12. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires chez la femme ménopausée.
- 25 13. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à être administrée à la femme en période d'activité ovarienne pour bloquer l'ovulation.
- 30 14. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à être administré de façon continue ou intermittente.
15. Un procédé de préparation des nouvelles compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 10, qui consiste à mélanger le principe actif estrogénique et le principe actif progestatif avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K31/57 //(A61K31/57, 31:565)		International Application No PCT/FR 97/01792
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CONARD J ET AL: "Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: A placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol" FERTILITY AND STERILITY, 64 (5). 1995. 957-962., XP000675866 see abstract	1, 2, 5, 8-11, 14, 15
X	SITRUK-WARE R: "Pharmacology of oral contraceptives!" REV PRAT, DEC 1 1995, 45 (19) P2401-6, FRANCE, XP000675852 see abstract	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">                     "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                      "E" earlier document but published on or after the international filing date                      "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                      "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                      "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                 </div> <div style="width: 45%;">                     "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                      "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art                      "&amp;" document member of the same patent family                 </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">12 January 1998</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">21/01/1998</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Leherte, C</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No

PCT/FR 97/01792

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/57 //(A61K31/57, 31:565)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CONARD J ET AL: "Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: A placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol" FERTILITY AND STERILITY, 64 (5). 1995. 957-962., XP000675866 voir abrégé	1, 2, 5, 8-11, 14, 15
X	SITRUK-WARE R: "'Pharmacology of oral contraceptives!" REV PRAT, DEC 1 1995, 45 (19) P2401-6, FRANCE, XP000675852 voir abrégé	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 janvier 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/01/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C